

El espectro clínico y radiológico de la encefalomiелitis aguda diseminada

Dondis CD,¹ De la Maza FM,²

RESUMEN

Objetivo: Identificar el espectro clínico y radiológico de la encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) y hacer un análisis crítico de la literatura. **Pacientes y Método:** Revisión prospectiva de pacientes evaluados en el Hospital San José Tec de Monterrey entre diciembre de 2002 y el 31 de diciembre de 2004. **Resultados:** Se describen cinco pacientes, con edades entre seis y 55 años, con manifestaciones polisintomáticas en forma monofásica, relacionadas con patología cerebral multirregional, en sustancia blanca y gris por resonancia magnética (RM) cerebral. Se describe la asociación autoinmune postinfecciosa en dos pacientes, postsensibilización a proteínas extrañas en otro, y sin asociación infecciosa o postsensibilización en los otros dos. La aplicación de la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) en sustitución de la biopsia cerebral en un paciente con presentación tumoral. Las presentaciones clínicas más frecuentes fueron el déficit motor (100%), la ataxia (100%), las alteraciones del lenguaje (60%), el deterioro del estado de alerta (60%), las alteraciones cerebelosas (40%) y convulsiones (40%). La topografía más frecuente por RM cerebral fueron las regiones fronto/temporo/parietales en 80%, los ganglios basales (80%) y lesiones talámicas en 60%. Aquellos pacientes con alteración del estado de alerta tenían carga lesional más severa en sustancia blanca y sustancia gris profunda en forma bihemisférica. No se observaron recurrencias clínicas de las lesiones en el periodo de seguimiento. **Conclusión:** La ausencia de un marcador biológico específico y de guía clínica diagnóstica dificulta la diferenciación con esclerosis múltiple. Los factores más importantes para esta distinción son el antecedente de un pródromo viral, multiplicidad de síntomas neurológicos con curso monofásico, el inicio de ataxia en niños, una carga lesional severa vista en RM cerebral que involucra la sustancia blanca y la gris profunda, ausencia de hoyos negros; y, en líquido cefalorraquídeo, la ausencia de bandas oligoclonales. La ERM es un recurso útil que puede evitar la biopsia cerebral en casos selectos.

Palabras clave: encefalomiелitis, patología cerebral multirregional, sustancia blanca, sustancia gris.

Rev Mex Neuroci; 2006; 7(2): 170-178

Clinical and radiological spectrum of acute disseminated encephalomyelitis

ABSTRACT

Objective: To identify the clinical and radiological spectrum of the acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and to make a critical analysis of literature. **Patients and method:** Prospective revision of patients evaluated in San Jose Hospital Tec of Monterrey between December 2002 and 31 of December 2004. **Results:** Five patients are described, with ages between six and 55 years, with polysintomatic manifestations in single-phase form, related to multiregional cerebral pathology, in white and gray substance by cerebral magnetic resonance (MR). Autoimmunity postinfectious association in two patients is described, postsensitization to strange proteins in another one, and without infectious association or postsensitization in the other two. Spectroscopy by magnetic resonance (SMR) application in substitution of the cerebral biopsy in a patient with tumor presentation. The more frequent clinical presentations were motor deficit (100%), ataxia (100%), language alterations (60%), alert status deterioration (60%), cerebellum alterations (40%) and convulsions (40%). The most frequent topography by cerebral MR were fronto/temporo/parietal regions in 80%, basal ganglion (80%) and thalamic injuries (60%). Those patients with alert status alteration had more severe lesional load in white substance and deep gray substance in bihemisphere form. Clinical recurrences of the injuries in the period of pursuit were not observed. **Conclusion:** A specific biological marker absence and clinical diagnostic guide difficult the differentiation with multiple sclerosis. The most important factors for this distinction are the antecedent of viral prodrome, multiplicity of neurologic symptoms with single-phase course, ataxia beginning in children, a severe lesional load in cerebral MR that involves the white substance and the deep gray, absence of black holes; and, in cephallorrhachidia liquid, absence of oligoclonal bands. The EMR is a useful resource that can avoid the cerebral biopsy in select cases.

Key words: Encephalomyelitis, multiregional cerebral pathology, white substance, gray substance.

Rev Mex Neuroci; 2006; 7(2): 170-178

1. Residente de Neurología, Hospital San José-Tec de Monterrey (ITESM). Hospital San José Tec de Monterrey. Servicio de Neurología. Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM)-Escuela de Graduados en Medicina del ITESM.

2. Jefe del Servicio de Neurología, Hospital San José-Tec de Monterrey (ITESM).

Correspondencia: Dr. David Dondis C.

Hospital Regional Dr. Rafael Hernández L., Depto. Docencia Médica. David, Provincia de Chiriquí. República de Panamá.

Tel.: (507) 6612-4691, (507) 774-4726

Correo electrónico: ddondis@yahoo.com, mdelamaza@itesm.mx

INTRODUCCIÓN

La EMAD es una enfermedad poco sospechada después de un pródromo infeccioso o posvacunal, acerca de la cual no se ha escrito mucho, y que su identificación representa con frecuencia un problema de diagnóstico y cuyo tratamiento adecuado ofrece mejor pronóstico. Es una enfermedad inflamatoria desmielinizante aguda del sistema nervioso central, monofásica, con recurrencias poco frecuentes, con distribuciones patológicas de una o varias regiones cerebrales, produciendo manifestaciones clínicas únicas o múltiples. Típicamente afecta la sustancia blanca subcortical y con menor frecuencia a la sustancia gris, por un mecanismo inmunológico y que afecta más frecuentemente a la población infantil (niños y niñas, en igual proporción¹) y a adultos jóvenes y principalmente en los países subdesarrollados. Algunos reportes describen una tendencia estacional, ligada a algunos agentes infecciosos. Se desarrolla en días o semanas después de un evento infeccioso o de sensibilización, desencadenado por un mecanismo de mimetismo molecular, originando desmielinización. Los agentes infecciosos implicados han sido múltiples: varios virus y bacterias, relacionados con infecciones inespecíficas del tracto respiratorio o gastrointestinal y por vacunaciones, como la de la viruela. Históricamente se ha observado después de la vacunación contra la rabia cuando ésta era preparada con virus muertos producidos en cerebro de embrión de pato, por lo que este último mecanismo podría ser la contraparte de la encefalitis alérgica experimental y en algunos casos ha sido equivocadamente

diagnosticada como esclerosis múltiple, por lo que la diferenciación con el primer episodio de ésta puede resultar difícil. También se describe lo contrario, pero esto ocurre con menos frecuencia. Percibimos que no es infrecuente ver problemas de diagnóstico con la EMAD. Esto tiene una gran importancia por las implicaciones terapéuticas y pronósticas. Existen expertos que opinan que la EMAD y la esclerosis múltiple son parte del mismo espectro de condiciones inflamatorias desmielinizantes y que en países en desarrollo como India y algunos otros, la EMAD es una condición neurológica común, posiblemente debido a la alta prevalencia de infecciones precipitantes.²

A continuación describimos brevemente los casos valorados.

Caso 1

Niño de seis años con cinco días de fiebre por infección de vías respiratorias altas que desarrolla ataxia de inicio rápido, debilidad generalizada, vómitos, incontinencia urinaria y estupor. Llega al hospital en coma, ausencia de signos meníngeos, con midriasis fija bilateral, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. El LCR fue normal para análisis del citoquímico, frotis, cultivo, pruebas de HVS1, HSV2, CMV y varicela.

Caso 2

Mujer de 29 años que recibió inyecciones seriadas de un producto a base de tejidos embrionarios de cerdo y extracto de órganos, con fines de reducción de peso en sus últimos ocho meses.

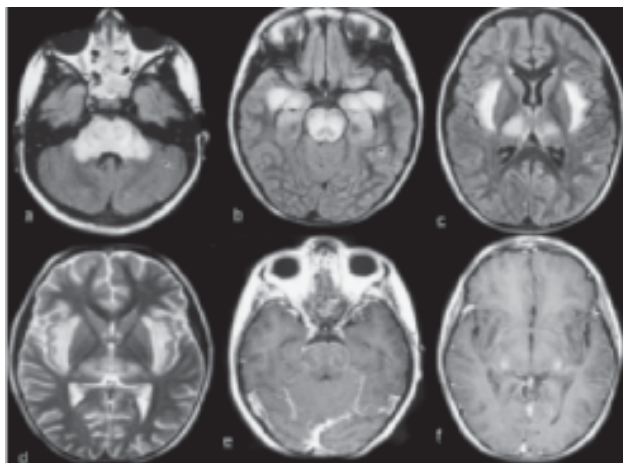


Figura 1. (A, B y C). (FSEIR 10002/133 T12200) multiniveles de afección desde el bulbo raquídeo hasta regiones operculares y tálamo capsulares, caracterizadas por hiperintensidad severa de las sustancias blanca y gris, que es visible en **(D)** (T2w4200/117). **(E y F).** (T1 w400/7) muestran pequeños focos de reforzamiento con gadolinium en tallo cerebral, regiones capsulares y talámicas bilaterales. Es interesante la marcada simetría de las lesiones.

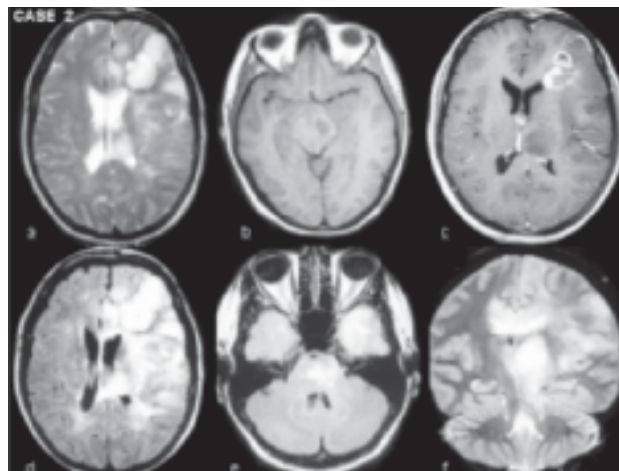


Figura 2. (A). (T2w 4000/116) lesiones frontales hipeintensas hacia los lóbulos periaxiales de predominio izquierdo **(B)** (T1w 400/9 sin contraste) que aparecen hipointensas **(C)** (con contraste) marcado reforzamiento con gadolinium, moderado desplazamiento de estructuras de línea media hacia la derecha. **(D y E)** (FSEIR 10002/133 T1 2200) diferentes niveles muestran afección del tallo cerebral y ambos lóbulos temporales **(F)** (FSEIR 4000/36 T1 150) afección del cuerpo calloso, tálamos, cápsulas internas y pedúnculos cerebrales.

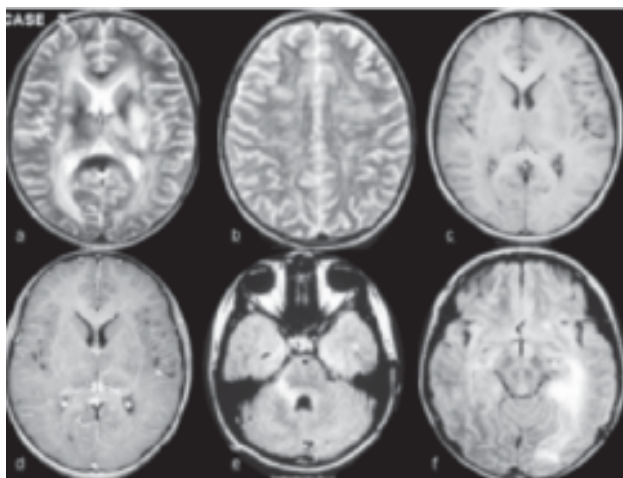


Figura 3. A y B. (T2w 4200/117): extensas lesiones en ambos hemisferios cerebrales, con predominio de sustancia blanca, pero con algunas lesiones de sustancia gris, que son hiperintensas. **C.** (T1w 400/7) Muestra lesiones hipointensas y que en **D.** (T1w 400/7 con contrastes refuerzan levemente con gadolinium. **E y F.** (FSEIR) Expone lesiones del pedúnculo cerebelar derecho y regiones temporo occipitales izquierdas.

Presenta cuadro progresivo de cefaleas, astenia, somnolencia, ataxia y desvanecimientos. Presenta hipertensión endocraneana, convulsiones tónico clónicas, respuesta parcial a esteroides intravenosos y muerte.

RM y espectroscopia son consistentes con desmielinización de presentación tumoral. No se realizó biopsia. Bandas oligoclonales fueron negativas en el LCR.

Caso 3

Niño de 12 años con infección respiratoria alta, dos semanas después desarrolla fiebre, escalofríos, debilidad, ataxia y somnolencia. T: 38C, FC: 100, FR: 24, PA: 100/60. Pobre memoria reciente, nistagmo horizontal, paresia e hipoestesia hemicorporal izquierda. Dismetria bilateral, temblor y ataxia. LCR normal con ausencia de bandas oligoclonales.

Caso 4

Varón de 27 años sin antecedentes infecciosos ni vacunales recientes, presenta convulsión tónico clónica generalizada. Desarrolla hipoestesia hemicorporal izquierda, paraparesia, y rigidez de extremidades superiores. Sin signos menígeos. LCR con 90 mg/dL de proteínas, 25 glóbulos blancos con 92% linfocitos, glucosa normal y ausencia de bandas oligoclonales.

Caso 5

Varón de 55 años sin antecedentes de infecciones o vacunaciones recientes, presentó cuadro pro-

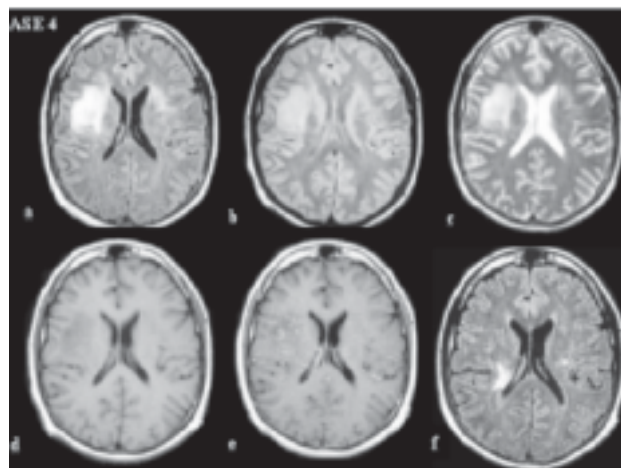


Figura 4. A, B y C. (FSEIR TR 10002 TE 10002 TE 133 T1 2200; FSE TR2500 TE 19.5 y TR 4200 TE 117) Lesión extensa del cuerpo estriado, ambas cápsulas e ínsulas, que son hiperintensas con leve efecto de masa que comprime el ventrículo lateral derecho y se extiende hacia el lóbulo temporal. **D y E.** (SE TR400 TE10 (sin/con contraste) hipointensidad leve que capta el gadolinio heterogéneamente. **F.** (FSEIR) Cuatro meses después, en remisión, pero con nueva lesión en el aspecto posterior del núcleo caudado ipsilateral y en ambas cápsulas.

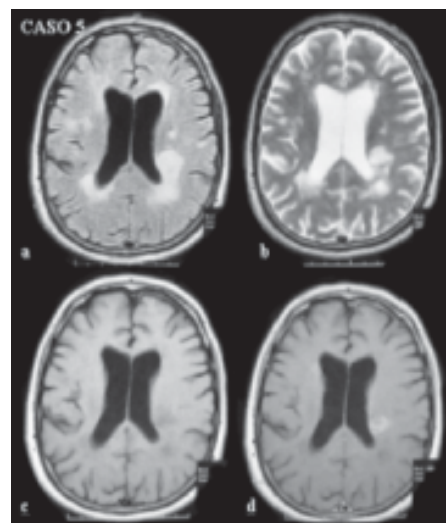


Figura 5. A y B. (FSEIR 10002/133 T12200; T2 w 4200/117) Lesiones hiperintensas en sustancia blanca periventricular bilateral, más extensas a nivel de cisuras centrales **C.** (T1w400/7 con contraste) lesiones parietal izquierda y frontal derecha que refuerzan discretamente con medio de contraste.

gresivo de tres semanas con parestesias y debilidad de las cuatro extremidades, predominio derecho, paraparesia, ataxia, hiperreflexia con Babinski derecho y síndrome cerebeloso hemisférico derecho. Biometría, VSG y PCR normales. LCR normal, bandas oligoclonales ausentes. Potenciales evocados visuales con discreta prolongación de latencias P100 bilateral. Potenciales auditivos y somatosensoriales de cuatro extremidades normales.

PATOGÉNESIS

Actualmente, los mecanismos fisiopatológicos son considerados autoinmunes, desencadenados principalmente por infecciones respiratorias, gastrointestinales e inmunizaciones. Sólo se han logrado hacer asociaciones con afecciones por agentes específicos, mas no su aislamiento en líquido cefalorraquídeo (LCR). También se ha hecho notar que la mayoría de los casos de EMAD son precedidos de una enfermedad febril con manifestaciones clínicas por afección de sustancia gris cortical, lo cual semeja procesos neuroinfecciosos como la meningoencefalitis.

El mimetismo molecular con los antígenos de la mielina, tales como la proteína básica de mielina, proteolípidos, proteína mielínica derivada de oligodendrocitos, ocurre por la similitud de determinantes antigénicos compartidos con el patógeno infeccioso. Esto desencadena la producción de anticuerpos o una respuesta inmunológica mediada celularmente que atacan los autoantígenos mielínicos de una o varias regiones cerebrales, nervios craneales y médula espinal.

Se cree que la interleucina 6 (IL-6) juega un papel importante en la patogénesis de la EMAD, incluyendo el reclutamiento de linfocitos T y mediación de la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de Ig G, efectos neuropoiéticos sobre la diferenciación neuronal, su función y sobrevivencia. La presencia de IL-6 en el LCR parece originarse por producción intratecal más que por transferencia pasiva a través de la barrera hematoencefálica,³ favoreciendo principalmente la producción de IgG a partir de células plasmáticas derivadas del linfocito B.

A pesar de las investigaciones, el completo entendimiento fisiopatogénico, así como los factores de susceptibilidad aún no se han esclarecido.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los primeros síntomas de enfermedad suelen presentarse desde 7-14 días después de una infección viral o una inmunización pasiva. Sin embargo, la latencia después del evento desencadenante puede ser tan prolongada como varias semanas o incluso meses después, como ocurrió con uno de nuestros casos. Suele haber un pródromo que incluye: fiebre, malestar general, cefalea, náusea y vómito, que puede ser seguido de meningismo y alteración del estado mental. Múltiples síntomas neurológicos son la expresión clínica de las áreas encefálicas o medulares involucradas, los cuales se resumen en la tabla 1.

No es infrecuente tener casos con presentaciones atípicas, entre las cuales se describen las recurrencias, las formas hemorrágicas y presentaciones tumorales. Otros casos pueden ser resistentes al uso de esteroides,

citotóxicos e inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.), para los cuales se ha descrito que la plasmaféresis puede ser de utilidad.

PATÓGENOS ASOCIADOS

Diversos agentes infecciosos han sido asociados a la EMAD, tales como herpes simples, HIV, herpes virus humano tipo 6, sarampión, varicela, paperas, hepatitis tipo A y B, coxackie, influenza, Epstein-Barr, citomegalovirus. Bacterias como: estreptococos beta hemolíticos del grupo A, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, leptospirosis, *Borrelia burgdorferi* y *riicketsiae*.^{4,5}

De las inmunizaciones aplicadas con las cuales se han descrito casos de EMAD están las siguientes: sarampión, rubéola, DTP, meningitis tipo A y C, influenza, encefalitis japonesa tipo B, viruela, BCG y rabia. Usualmente, no se aíslan agentes infecciosos del LCR en los casos posvacunales.

Aunque la eficacia y costo beneficio de la vacunación contra la influenza ha sido ampliamente aceptada, es posible que ocurra este tipo de complicación neurológica en adultos, incluyendo ancianos;⁶ sin embargo, las posibilidades son muy raras. Actualmente se consideran raros los casos de EMAD relacionados con vacunas.

Más raramente se describe encefalomielitis después de un trasplante alogénico de médula ósea con LCR normal⁷ y la encefalomielitis de Hashimoto, que incluye cefalea migrañosa severa, psicosis, convulsiones, ataxia, demencia reversible, estupor y coma.⁸ Mohsen, et al. creen que la EMAD y el síndrome encefalítico posmalárico (*P. falciparum*) son indistinguibles y que debe agregarse este agente a la lista de infecciones que pueden precipitar esta enfermedad.

La falta de identificación de un germen desencadenante también nos hace pensar que éstos son inusuales o no pueden ser descubiertos por los procedimientos estándares de laboratorio.⁹

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

La evidencia del proceso inflamatorio en los niños con EMAD es clara. Usualmente se observa elevación de la cuenta leucocitaria a expensas de linfocitosis, con elevación de la velocidad de eritrosedimentación globular y de la proteína C reactiva en suero. El perfil inmunológico del LCR (relación IgG/albumina, índice de IgG de LCR/suero, índice de producción de IgG, bandas oligoclonales) usualmente es normal en 90-95%. Sin embargo, puede haber hiperproteinorraquia leve entre 45-60 mg/dL, aunque se han descrito cifras hasta de 270 mg/dL. Si las bandas oligoclonales en el LCR resultan positivas, indica que hay síntesis intratecal de

Tabla 1
Datos clínicos y sitios de lesión por RM comparativos de nuestros casos con los reportes de series

Sintomatología	%	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Alteración del estado de alerta	68	+	+	+		
Ataxia	38-65	+	+	+	+	+
Fiebre	15-52	+		+		
Cefalea	45		+			
Nervios craneales	45		+			
Neuritis óptica	13					
Paresia III, IV o VI	23					
Paresia facial	16		+			
Disfagia	6					
Irritabilidad	42	+		+		
Vómitos	35		+			
Rigidez nuchal	26					
Alteración de lenguaje	26	+	+	+		
Afasia	13	+				
Otras alteraciones	13					
Déficit motor	23-77	+	+	+	+	+
Convulsiones	4-13		+		+	
Déficit sensorial	3-65		+		+	+
Alteración cerebelosa (nistagmo y dismetría)				+		+
Localizaciones por RM	%	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sustancia blanca	90	+	+	+	+	
Frontal/parietal	80	+	+		+	+
Temporal		+	+	+	+	
Corpus callosum	23-29		+	+		
Periventricular	29		+	+		+
Sustancia gris	61	+	+	+		
Tálamo	15-32	+	+	+		
Ganglios basales	39	+	+	+	+	
Tallo cerebral	42-57	+	+			
Refuerzan con gadolinio	29-71	+	+	+		+
Efecto de masa	26		+		+	
Médula espinal	16					

Adaptada de (1) J.L. Hynson et al. Neurology, May 2001; 56: 1308 - 1312 y (2) Schwarz et al. Neurology, May 2001; 56: 1313-1318.

inmunoglobulinas, pero usualmente menor que los casos de esclerosis múltiple y que tienden a desaparecer. En LCR se pueden solicitar anticuerpos contra *Mycoplasma* y virus Epstein Barr, herpes, varicela, influenza A y B, sarampión, citomegalovirus y rubéola, pero generalmente no se aíslan gérmenes causales.

Electroencefalograma (EEG)

Éste puede mostrar una actividad de base típica de ondas lentas consistente con encefalopatía o con cuadros encefalíticos. En raras ocasiones se ve actividad epileptiforme.

Potenciales evocados visuales

Pueden mostrar atenuación con degradación y retardo en la forma de las ondas, particularmen-

te si hay evidencia clínica de neuritis óptica bilateral.

Neuroimagen

Su valoración es extremadamente importante para establecer una mejor correlación clínica y esclarecer el diagnóstico. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral es generalmente normal al inicio y usualmente aparecen anomalías hasta 5-14 días después, limitando su utilidad para confirmar el diagnóstico, donde se observarán lesiones de baja atenuación y lesiones multifocales en la sustancia blanca subcortical. Definitivamente, las lesiones logran apreciarse tempranamente y mejor con la resonancia magnética (RM) cerebral. La afección del cerebelo y del tallo cerebral es más frecuente en los niños. Las características de las lesiones vistas

Tabla 2
Diferencias más sobresalientes entre EMAD y esclerosis múltiple

Característica	EMAD	Esclerosis múltiple
Edad de ataque	Prepuberal	Pospuberal
Factores desencadenantes	Infecciones, vacunas	Inciertos
Inicio	Abrupto	Agudo/crónico
Curso	Monofásico	Multifásico
Deterioro de conciencia	Común	Raro
Síntomas sensoriales	Pocos	Frecuentes
Convulsiones	Frecuentes	Infrecuentes
Lesiones RM	Sustancia blanca > gris, tálamo y ganglios basales	Sustancia blanca Sustancia gris (puede ocurrir)
Carga lesional RM	Grande, extensa	Pequeña
LCR	Negativo (90-95%)	Positivo (90-95%)
EEG anormal	Frecuente	Infrecuente

en la RM cerebral aparecen como áreas de aumento de la intensidad de señal en la secuencias de T2 y en FLAIR de forma homogénea, en parches o como de anillos incompletos (caso 2, fig c) y escasamente hipointensas en T1. Éstas pueden aumentar de dimensiones durante las primeras semanas de la enfermedad. La carga lesional múltiple monofásica es sugestiva de edades radiológicas similares, y que en teoría, por la disrupción hematoencefálica, capRev Mex Neuroci; 2006; 7(1):tarían gadolínico. En la práctica, son pocas las lesiones que refuerzan con contraste,¹⁰ y se cree que la disrupción de la barrera hematoencefálica persiste por horas o días¹¹ y no es sincrónica. La frecuencia de reforzamiento con contraste es variable y tiende a presentarse más en adultos (70%) que en niños (menos del 30%).¹² Las lesiones supratentoriales tienden a ser asimétricas; mientras que las lesiones talámicas y de ganglios basales suelen tener mayor simetría. Algunos consideran que lesiones talámicas y de ganglios basales podrían considerarse como marcadores sugestivos de EMAD.

La importancia del seguimiento por imágenes es determinar resolución parcial o completa de las lesiones y de esta manera diferenciar entre casos con curso monofásico o multifásico e identificar mejor aquéllos con recurrencia de la enfermedad. Se ha observado también que si la recaída ocurre después de los seis meses, puede sugerirse el desarrollo de esclerosis múltiple.

Recurrencias en la EMAD

Aún no hay un marcador biológico para distinguir entre EMAD y el primer episodio de esclerosis múltiple con certeza absoluta. Es infrecuente que la EMAD recurra, pero si se presentara, usualmente constituye parte de la misma enfermedad (EMAD multifásica, polisintomática y multirregional), cuyo

pronóstico es mejor que la forma remitente recurrente de la esclerosis múltiple (EM). Usualmente ocurre durante el periodo de recuperación de los síntomas neurológicos iniciales o durante la disminución o del retiro de los esteroides, aunque otros describen que son desencadenados por infecciones.¹³ Si la recaída ocurriera en los siguientes meses (seis o más) después de la recuperación de un cuadro de EMAD, entonces debemos considerar la presencia de un proceso inmunológico de tipo crónico y la consideración diagnóstica de EM. En esta última situación, deben aplicar los criterios de Poser y de McDonald para EM.^{14,15} De acuerdo con un reporte de Stonehouse y cols. (2003), se puede esperar de un 10-15% de casos recurrentes de EMAD y desarrollar EM en edades pediátricas.

Ambas enfermedades, EMAD y EM, constituyen dos polos de un proceso autoinmune desmielinizante que contemplan recurrencias con un variable espectro de elementos clínicos, paraclínicos y de imagen. Se pueden distinguir episodios de recurrencias u oligorrecurrencias (monofásicas, mono/poli sintomáticas, posteriores a 30 días del ataque inicial). Otros síndromes clínicos son los casos de EMAD-encefalitis, con sintomatología de sustancia gris cortical, como encefalopatía o convulsiones, que pueden producirse por un cuadro neuroinfeccioso (meningoencefalitis).

Los factores ambientales y de susceptibilidad del huésped así como los factores neuroendocrinos son importantes, especialmente los últimos por los cambios inmunológicos del embarazo (implantación de tejido embrionario) y después de él. Ésta constituye una de las áreas de investigación de actualidad relacionadas con la interacción del sistema inmunológico ante antígenos diversos.

Aparte de las variadas condiciones infecciosas que pueden simular casos de EMAD o de EM, existen las

causas tóxicas, metabólicas, inflamatorias no infecciosas y las tumorales. Se postula que hay una vía patogénica común para varias entidades nosológicas produciéndose una misma expresión clínica.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La presentación de EMAD en niños tiene excelente evolución en los próximos días, semanas y meses, siendo mínimas las secuelas neurológicas cuando se utiliza tratamiento esteroideo con metilprednisolona intravenosa, la cual detiene la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se han reportado mejorías sintomáticas espontáneas durante la enfermedad, incluyendo recuperación total.^{16,17} Una minoría de pacientes infantiles pueden quedar con secuelas neurológicas, como: déficit motor, trastornos de conducta, epilepsia, las cuales deben ser tratadas, incluyendo programas de rehabilitación. Algunas series de casos tienen diferencias en la tasa de mortalidad, y éstas varían entre 10-30%.¹⁰

Existe la preocupación sobre el desarrollo de esclerosis múltiple en pacientes que padecieron EMAD. En un estudio de seguimiento de 40 pacientes con EMAD se observó que 14 (35%) desarrollaron EM clínicamente definitiva (EMCD), cuyo segundo ataque de desmielinización ocurrió durante el primer año después de la presentación inicial. En otro estudio de seguimiento por ocho años, tuvo 11 pacientes con diagnóstico final de EMAD con precedente infeccioso, signos clínicos de afectación de tallo cerebral, hiperproteínorraquia y lesiones infratentoriales. Ninguno de los casos desarrolló esclerosis múltiple. Pueden esperarse recurrencias en 25% de los casos en un periodo de hasta 32 meses como se describe en el estudio de Cohen y cols.¹⁰ Estas recurrencias tienden a presentarse más de una vez, recurrir en áreas previamente afectadas, con presentaciones clínicas ocupantes de espacio (que ameritan diagnóstico histopatológico) y con síntomas neuropsiquiátricos.

Los episodios de recurrencias de la enfermedad en los niños tienden a ser menores que en los adultos (cerca de 13%) incluyendo presentaciones clínicas prolongadas, hipertensión endocraneal con lesión desmielinizante ocupante de espacio y resistencia a tratamiento esteroideo.¹⁸

Los esteroides i.v. (metilprednisolona) en el tratamiento de la EMAD sugieren la mejor alternativa terapéutica en dosis elevadas tanto en adultos como en niños (20 mg/kg/dosis). La respuesta terapéutica favorable puede variar y se ve en 80% de los casos proporcionando mejoría de las condiciones clínicas y estabilización de la enfermedad inclusive dentro de las primeras 24 horas de iniciar metilprednisolona; y su suspensión puede condicionar el deterioro clínico en ciertos casos,¹⁸ mientras

se encuentre activo el proceso inflamatorio. Otras opciones de tratamiento durante la fase aguda son: ciclofosfamida, Ig i.v. cuando no responden a metilprednisolona, observándose mejoría en casi todos los casos.¹²

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La frecuencia de la alteración del estado de conciencia (60%), el déficit sensorial (60%), fiebre (40%) e irritabilidad (40%) fue similar a la descrita en la literatura descrita por Hynson y Schwarz. La presentación de déficit motor y ataxia se observó en todos nuestros pacientes (100%), y al igual que las alteraciones del lenguaje (60%), las alteraciones cerebelosas (40%) y convulsiones (40%) también se presentaron con mayor frecuencia que en las series descritas. Mientras que la afección de los nervios craneales (20%), la cefalea (20%) y vómitos (20%) se dieron con menor frecuencia. Estos últimos se presentaron en un mismo paciente, y no independientemente como se describieron en las series de referencia.

La topografía más frecuente de las lesiones vistas por RM cerebral en nuestros casos fueron las regiones fronto/temporo/parietales en 80% al igual que los ganglios basales (80%), seguida de lesiones talámicas en 60%. La afección de la sustancia gris profunda fue más frecuente en nuestros casos que la descrita en la serie de referencia. El cuerpo calloso se afectó en 40% de nuestros casos, especialmente en aquellos con mayor carga lesional asimétrica de los hemisferios cerebrales. Aunque se describe variabilidad en el reforzamiento de las lesiones con el gadolínico, la captación del mismo fue discreta y heterogénea en la mayoría de nuestros pacientes. En uno de ellos se vio un patrón de captación en anillo abierto. En la RM se observan lesiones únicas o múltiples supratentoriales, infratentoriales, espinales o distribuidas en más de una región, sin presencia de hoyos negros (que indicarían destrucción previa en las secuencias de T1).

Aquellos pacientes con alteración del estado de alerta hubo mayor frecuencia de gran carga lesional en sustancia blanca y de sustancia gris profunda en forma bihemisférica. Uno de los pacientes tuvo presentación tumoral cuyo desenlace fue fatal. Tres de los cinco pacientes tuvieron recuperación y sin recurrencia de la enfermedad a un año de seguimiento. Uno de los casos tuvo secuelas motoras que lentamente han mejorado.

Las lesiones en la EMAD en general evolucionan en un periodo corto de tiempo, pero también pueden evolucionar en un periodo de varias semanas. Algunas de ellas pueden captar variablemente el gadolínico y otras no captan en 30% de los pa-

cientes;¹⁹ sin embargo, su distribución es muy variable para establecer un criterio radiológico. La enfermedad típicamente es bilateral pero asimétrica predominando en la sustancia blanca frontal, parietal, temporal, cuerpo calloso y médula espinal. En los casos presentados también predominó la distribución descrita (Tabla 1) y la captación del medio de contraste fue más intensa en las lesiones más extensas (Casos 2c y 4e). Entre las formas atípicas se ven lesiones de aspecto tumoral, como el caso 2, pero que puede diferenciarse de un tumor por biopsia estereotáxica o mediante espectroscopia. Este caso tiene la particularidad de la exposición prolongada a extractos de proteínas animales antigénicas, que pudo desencadenar un proceso inflamatorio crónico acelerado con refractariedad al uso de esteroides.

El LCR debe excluir infección, vasculitis y otras enfermedades autoinmunes, las proteínas pueden estar normales o elevadas incluso importantemente. La hiper celularidad es de predominio linfocítico. La proteína básica de mielina es un marcador inespecífico, que puede estar presente en la EMAD, la EM y otros procesos inflamatorios sin mediación inmunológica. La presencia de bandas oligoclonales se considera muy rara en casos de EMAD y tampoco es específica de esclerosis múltiple, por lo que no existe LCR que pueda predecir satisfactoriamente el diagnóstico final.

El tratamiento de la EMAD no ha sido sistemáticamente estudiado y existen reportes de mejoría espontánea.²⁰ El régimen de metilprednisolona como primera línea de tratamiento es el más ampliamente utilizado. Sin embargo, un buen número de pacientes que responden tienen síntomas remanentes.²¹ Drogas citotóxicas, inmunoglobulinas y plasmaféresis²² han sido utilizadas como opciones de tratamiento en el paciente que no responde al uso de esteroides. En general la respuesta a éstos ha sido reportada como favorable, con excepción de la forma fulminante hemorrágica necrotizante (síndrome de Hurst). Los casos 2, 3, 4 y 5 recibieron inicialmente metilprednisolona a dosis de 1 g diario i.v. por cinco días y luego prednisona vía oral en dosis variables según el médico tratante en el rango de 0.5-1 mg/kg/día por 5-10 días. En el caso 1, la dosis de metilprednisolona fue de 5 mg/kg/día por 14 días. La respuesta clínica en el segundo caso fue buena durante el primer ciclo de tratamiento; sin embargo, mostró refractariedad progresiva durante las siguientes tres semanas, cuando fallece. Todos tuvieron recuperación clínica completa a los cuatro meses excepto los casos 1 (secuelas cognitivas, motoras y sensoriales) y 2 (fallecimiento). No hubo recurrencias clínicas a los seis meses, pero sí radiológica en el caso 4.

DIFERENCIACIÓN

DIAGNÓSTICA ENTRE EMAD Y EM

La valoración clínica racional, desde los factores desencadenantes hasta la presentación de los síntomas neurológicos, y la exploración física van a aportar la principal fuerza diagnóstica en la EMAD. Teniendo en cuenta las características presentadas en la tabla 2, podremos diferenciar más fácilmente entre la EMAD de presentación clásica vs. EM.^{14,15} Adicionalmente, la clínica y los estudios paraclínicos, permitirán excluir razonablemente causas infecciosas, tóxicas, metabólicas, tumorales y otras entidades desmielinizantes.

Cabe destacar también, que puede haber fiebre y meningismo en la EMAD, que con alteración del estado de alerta (desde irritabilidad hasta coma), diferentes grados de paresias (94%), ataxia y afección talámica (40% de los casos), sugieren EMAD y no EM.

No existen criterios clínicos definidos para el diagnóstico de encefalomielitis aguda diseminada, se considera una enfermedad aguda sin historia de síntomas neurológicos carentes de explicación, en la que se excluyen mielitis transversa y neuritis óptica unilateral como única manifestación neurológica. La presentación clínica puede incluir multiplicidad de síntomas (Tabla 1) con grados variables de discapacidad. El factor desencadenante es usualmente una infección respiratoria, un síndrome febril inespecífico y, menos frecuentemente, una vacunación, como se observó en la mayoría de nuestros casos (3/5).

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de la EMAD es clínico, basado en recomendaciones de expertos sobre los reportes de series de casos, pero la alta sensibilidad de la resonancia magnética (RM) cerebral es muy útil para detectar las anormalidades en la sustancia blanca.
- Habitualmente los síntomas son múltiples con un curso monofásico que se correlacionan con lesiones multirregionales vistas por RM y que en la mayoría de los casos puede haber un precedente infeccioso o de sensibilización.
- La espectroscopia por RM puede evitar una biopsia cerebral en casos selectos.
- Excepto por el uso de tejido cerebral embrionario en la preparación de la vacuna antirrábica en el pasado, no se han descrito nuevos casos de encefalitis alérgica en humanos; sin embargo, consideramos este mecanismo etiopatogénico en el caso 2.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. José R. Borbolla Escoboza por el asesoramiento en la redacción del presente trabajo, al Dr.

Adolfo Escobar Prieto (Radiología) y al Dr. Víctor Rivera (Neurología) por los valiosos comentarios.

REFERENCIAS

1. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-22.
2. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis: *Postgraduate Med J* 2003; 79(927): 16.
3. Dale, et al. Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics* 2003; 34(3): 141-5.
4. Wei TY, Baumann RJ. Acute disseminated encephalomyelitis after Rocky Mountain Spotted fever. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 503-5.
5. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition into the hands of general pediatricians. *Archives Dis Childhood* 2003; 88(2): 122-4.
6. Nakamura, et al. Neurologic complications associated with influenza vaccination: two adult cases. *Internal Med* 2003; 4(2): 191-4.
7. Tomonari, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after allogeneic bone marrow transplantation for AML. *Ann Hematol* 2003; 82(1): 37-40.
8. Chaudhuri, et al. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Med Chem* 2003; 10(19): 1945-53.
9. Murphy SNK, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(2).
10. Cohen, et al. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain. *Arch Neurol* 2001; 58: 797-801.
11. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003; 60(4): 640-6.
12. Schwartz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; 56: 1313-18.
13. Tenembaum SN, Segura M, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Prospective study in 79 pediatric patients. *Neurology* 2000; 54(Suppl. 3): A247.
14. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
16. Rust RS, Dodson W, Prenskey A, et al. Classification and outcome of acute disseminated encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1997; 42: 491.
17. Kimura S, Nezu A, Ohtsuki N, Kobayashi T, Osaka H, Uehara S. Serial magnetic resonance imaging in children with postinfectious encephalitis. *Brain Dev* 1996; 18: 461-5.
18. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiological features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56:1 30-12.
19. Straub J, Chofflon M, Delavelle J. Early high dose intravenous methyl prednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 1997; 49: 1145-7.
20. Rust RS, Dodson W, Prenskey A, et al. Classification and outcome of acute disseminated encephalomyelitis. *Ann of Neurol* 1997; 42: 491.
21. Markus R, Brew BJ. Successful outcome with aggressive treatment of hemorrhagic encephalitis. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1997; 63: 551-2.
22. Stricker RB, Miller RG, Kirpov DD. Role of plasmapheresis in acute idesminated post infeccious encephalomyelitis. *J Clin Apheresis* 1992; 7: 173-9.

